

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

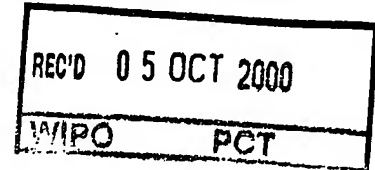
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP00107897

Bescheinigung

Die LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH in Neuwied/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Schnellzerfallende Pellets auf der Basis von Chitosan"

am 27. August 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die Anmelderangaben wurden geändert in:

LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG in Andernach/Deutschland.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 J, A 61 K und B 01 J der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 31. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Dzierżo

Aktenzeichen: 199 40 795.9

Schnellzerfallende Pellets auf der Basis von Chitosan

Die Erfindung betrifft die Herstellung von schnellzerfallenden, partikulären Wirkstoffträgern. Sie betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von porösen, wirkstoffhaltigen Pellets zur peroralen Applikation auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat. Ferner betrifft sie Chitosan-Pellets, die aus diesem Verfahren hervorgehen und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostika.

Partikuläre Wirkstoffträger erfreuen sich einer großen Beliebtheit in der pharmazeutischen Technologie. Für Produkte zur peroralen Applikation haben sie gegenüber flüssigen Darreichungsformen den Vorteil, daß sie leichter und kompakter sind, eine höhere chemische Stabilität aufweisen und exakter zu dosieren sind. Ein Vorteil der multipartikulären Zubereitungen wie Pellets gegenüber "single units" wie Tabletten ist die bessere Reproduzierbarkeit ihres Verhaltens, vor allem wenn sie hochvariablen physiologischen Bedingungen ausgesetzt sind, da sich aufgrund der Mehrzahl der verabreichten Pellets ihr Gesamtverhalten nach statistischen Gesetzmäßigkeiten um einen zu erwartenden Mittelwert bewegt und einzelne Ausreißer nicht in dem Maße zum Tragen kommen, wie es bei einer Tablette der Fall sein kann.

Der Stand der Technik kennt eine große Zahl an Trägermaterialien, die sich zur Formung von Pellets eignen. Grundsätzlich handelt es sich um physiologisch unbedenkliche Substanzen mit unterschiedlichen chemischen, physikochemischen und mechanischen Eigenschaften. Die Auswahl hängt im Einzelfall von technischen, ökonomischen und regulatorischen Parametern ab, z. B. von der Kompatibilität des Trägermaterials mit dem oder den Wirkstoffen, von den Zer-

falls- und Auflösungsseigenschaften, von der Stabilität der Zubereitung, dem Rohstoffpreis, der Verarbeitbarkeit, dem positiven regulatorischen Status für die perorale Anwendung u. s. w.

Neben Pellets für Zubereitungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung beschreibt der Stand der Technik auch solche mit schnellen Zerfallseigenschaften, die in der Lage sind, ihren enthaltenen Wirkstoff rasch abzugeben. Entsprechende Arzneiformen, auch Akutformen genannt, sind bei sporadisch auftretenden Indikationen, bei denen eine möglichst schnelle pharmakologische Wirkung erwünscht ist, besonders gefragt. Beispiele hierfür sind Analgetika, Antitussiva, Antiallergika, Antiasthmatica, Angina-Pectoris-Mittel und andere. Die Trägerstoffe in solchen Zubereitungen sind in der Regel hydrophil bzw. wasserlöslich, um die gewünschten Zerfallseigenschaften zu ermöglichen. Letztere hängen jedoch auch von weiteren Parametern ab, so etwa von dem Vorhandensein von sog. Sprengmitteln, d. h. Substanzen, die in der Lage sind, rasch und unter starker Quellung Wasser aufzunehmen, oder auch von einer möglichst großen wirksamen Oberfläche.

Pellets mit großer äußerer Oberfläche weisen folgerichtig eine kleine Teilchengröße auf. Damit eine Oberfläche wirksam im Sinne der Auflösung ist, muß sie benetzbar sein, was entweder durch die Auswahl des Trägermaterials oder durch den Zusatz von Netzmitteln sichergestellt werden kann. Alternativ hierzu kann eine große Oberfläche auch durch eine hohe Porosität gegeben sein. In diesem Fall spielt der Teilchendurchmesser eine eher untergeordnete Rolle.

DE 42 01 172 C1 beschreibt Pellets, welche als Wirkstoff Aloe Vera-Extrakt enthalten, und in denen als Träger Gelatine oder Kollagen enthalten ist, wobei es sich vorzugsweise um einen kaltwasserlöslichen Typ der Gelatine handelt.

Ein weiterer Trägerstoff, z. B. D xtran, ein Zucker, Zuckerralkohol, Glycin oder Polyvinylpyrrolidon kann ebenfalls enthalten sein. Als Herstellverfahren wird vorgeschlagen, ein Tropfverfahren, z. B. unter Verwendung der in DE 37 11 169 A1 offenbarten Apparatur anzuwenden, bei dem die Pellets durch Erstarren der Tröpfchen in einer Kühlflüssigkeit, vorzugsweise in flüssigem Stickstoff entstehen. Eine anschließende Gefriertrocknung führt zu dem gewünschten Endprodukt, das es eine hohe Porosität und Zerfallsgeschwindigkeit aufweisen sollte.

Auch die DE 42 01 173 A1 offenbart derartige Pellets, allerdings enthalten diese ein Dihydropyridinderivat als Wirkstoff.

Diese Cryopellets auf der Basis von Gelatine machen sich die seit langem bekannte Eignung dieses Trägermaterials für die Gefriertrocknung zur Erzeugung Poröser Produkte zunutze: Z. B. befinden sich in Deutschland derartige Produkte zur oralen (z. B. Imodium® lingual, gefriergetrocknete Plättchen, Fa. Janssen-Cilag) und parenteralen Anwendung (z. B. Mumpsvax® Trockensubstanz) auf dem Markt.

Diese gelatine- oder kollagenhaltigen Zubereitungen besitzen den Nachteil, daß ihr Erfolg durch die Verunsicherung der Bevölkerung hinsichtlich der Gefahren einer BSE-Kontamination beeinträchtigt wird. Viele Patienten bzw. Ärzte ziehen Produkte ohne Gelatine vor.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von Porösen, schnellzerfallenden Pellets bereitzustellen, welches ohne den Einsatz von Gelatine, Kollagen oder deren Derivate auskommt. Eine weitere Aufgabe ist die Bereitstellung von gelatine- und kollagenfreien, Porösen, schnellzerfallenden Pellets als Wirkstoff-

träger für die Herstellung von Arzneimitteln und Diagnostika.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren nach Anspruch 1 gelöst.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß sich durch ein Tropfverfahren, bei dem eine wäßrige Dispersion mit Chitosan oder ein basisches Chitosanderivat als Träger-substanz eingesetzt wird und die übrigen Vorgaben nach Anspruch 1 eingehalten werden, Cryopellets bzw. lyophilisierte Pellets mit vergleichbarer Qualität herstellen lassen wie die in der Literatur beschriebenen gelatinehaltigen Pellets.

Pellets im Sinne dieser Erfindung sind sphärische oder annähernd sphärische feste Gebilde mit einem Durchmesser von ca. 0,1 bis 6 mm. Die Dosisseinheit einer pharmazeutischen Pelletzubereitung besteht aus einer Mehrzahl von Pellets. Die Pellets sind schnellzerfallend, d. h. es handelt sich nicht um Pellets mit verzögerter, retardierter, kontrollierter oder modifizierter Freisetzung. Obwohl die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht mit der Zerfallsgeschwindigkeit gleichzusetzen ist, stehen die beiden doch im Zusammenhang miteinander, so daß man schnellzerfallende Zubereitungen dann einsetzt, wenn im Sinne einer Akutform auch eine schnelle Wirkstofffreisetzung und ein rascher Wirkungseintritt erwünscht sind. In der Regel zerfallen solche Zubereitungen in physiologischen Flüssigkeiten innerhalb von einigen Minuten. Die Pellets sind zudem porös, d. h. sie weisen eine innere Oberfläche auf, deren Ausmaß im Vergleich zur äußeren Oberfläche nicht vernachlässigbar ist.

Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist durch eine Abfolge von mehreren Schritten gekennzeichnet, die durchaus bei Bedarf vom Fachmann durch weitere Schritte ergänzt

werden können, welche vor, zwischen oder im Anschluß an die beschriebenen Verfahrensschritte gest. llt werden können.

In einem ersten Schritt wird eine wäßrige Lösung oder Dispersion hergestellt, worin Chitosan oder ein basisches Chitosanderivat, ein oder mehrere Wirkstoffe, ggf. weitere Hilfsstoffe und eine Säure überwiegend gelöst vorliegen, d. h. ihr möglicherweise ungelöster Anteil ist wesentlich kleiner als ihr gelöster Anteil. Dies trifft insbesondere für das als Trägerstoff der Pellets eingesetzte Chitosan oder das basische Chitosanderivat zu; die Verwendung von lediglich suspendiertem Chitosan führt nicht zu geeigneten Pellets mit ausreichender Kohäsion.

Wie fast alle Biopolymere läßt sich Chitosan, welches selbst ein Derivat, nämlich ein partielles Deacetylierungsprodukt des nativen Polymers Chitin darstellt, in vielfältiger Weise derivatisieren und modifizieren, um seine chemischen oder physikochemischen Eigenschaften zu verändern. Ein basisches Chitosanderivat ist ein aus Chitosan durch einen chemischen, biologischen oder physikalischen Modifikationsprozeß hervorgegangenes Polymer, welches jedoch wie Chitosan eine Anzahl an positiven Ladungen besitzt. Durch den Modifikationsprozeß kann die Anzahl der positiven Ladungen kleiner sein als die des Ursprungspolymers; ebenso können durch den Modifikationsprozeß negative Ladungen im Molekül eingeführt worden sein. Im Sinne der Erfindung kann ein beliebiges, physiologisch akzeptables Chitosanderivat verwendet werden, solange es immer noch eine positive Gesamtladung hat oder die Anzahl der positiven Ladungen die Anzahl der negativen Ladungen übersteigt. Bevorzugte Chitosanderivate sind solche, die durch Acylierung des Chitosans entstehen.

Zu den bevorzugten nichtmodifizierten Chitosantypen gehören diejenigen, die eine Molmasse von mehr als 40.000 besitzen;

besonders bevorzugt sind solche mit einem Molmass von mehr als 75.000. Eine bevorzugte Ausführungsform verwendet ferner nichtmodifizierte Chitosane mit einem Acetylierungsgrad von 10 bis 50 %; besonders bevorzugt sind Acetylierungsgrade von 20 bis 45 %.

Der Einsatz von Chitosan oder Chitosanderivaten hat den Vorteil, daß es sich um physiologisch besonders gut verträgliche Biopolymere handelt, die auf einfache Weise aus dem billigen und in großen Mengen vorhandenen Rohstoff Chitin gewonnen werden können, und bei denen eine BSE-Infektionsgefahr ausgeschlossen werden kann.

Während Chitosan in Wasser selbst weitgehend unlöslich ist, steigt die Löslichkeit bei einer Verschiebung des pH-Werts zum sauren Milieu deutlich an. Um eine nennenswerte Polymerkonzentration zu erhalten, ist es daher erforderlich, die Lösung oder Dispersion unter gleichzeitiger Verwendung einer Säure herzustellen. Um diese später aus den Pellets leichter wieder entfernen zu können, hat sich gezeigt, daß die Säure einen niedrigen Siedepunkt aufweisen sollte, nämlich vorzugsweise max. 140°C, insbesondere max. 120°C, besonders bevorzugt max. 100 °C, ganz besonders bevorzugt max. 80°C, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und Essigsäure. Geeignet sind auch Säuren, die mit Wasser ein niedriger siedendes binäres Azeotrop bilden, wie Essigsäure oder Propionsäure. Vorzugsweise handelt es sich um eine physiologisch unbedenkliche Säure; es ist jedoch auch denkbar, eine weniger verträgliche Säure einzusetzen, solange sichergestellt ist, daß sie später praktisch vollständig aus den Pellets entfernt wird. Dies ist schwieriger bei Säuren, die im Bereich von Wasser oder höher siedend, da drastischere Trocknungsbedingungen eingesetzt werden müssen, bei denen unter Umständen das Produkt übertrocknet und der Wirkstoff abgebaut wird.

Empfindlich Produkte wird man daher unter vermindertem Druck trocknen oder gefrier-trocknen.

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um eine Substanz, die verabreicht wird, um im oder am lebenden menschlichen oder tierischen Körper eine pharmakologische Wirkung im weitesten Sinne auszuüben. Darüber hinaus sind in dem Begriff Substanzen eingeschlossen, die zu diagnostischen Zwecken verabreicht werden.

Weitere, dem Fachmann bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe können in der Lösung oder Dispersion ebenfalls vorliegen. Bei diesen kann es sich z. B. um weitere polymere oder nichtpolymere Trägerstoffe handeln, aber auch um Stabilisatoren, Tenside, Zerfallsbeschleuniger, Antioxidantien, Farbstoffe, Pigmente, Aromen, Süßstoffe oder sonstige Geschmacksverbesserer, Bindemittel u. s. w.

In einem weiteren Verfahrensschritt wird die wässrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eingetropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren gebracht. Die Erzeugung der Tropfen kann z. B. durch eine pipettenartige Vorrichtung, durch eine Nadel oder durch eine Düse geschehen, durch welche die wässrige Lösung oder Dispersion gepumpt wird. Beim Fall - in der Regel durch die Luft oder eine Schutzgasphase - nehmen die Tröpfchen eine sphärische Gestalt an, die nach dem Eintauchen in die Kühlflüssigkeit konserviert wird, indem das kugelförmige oder annähernd kugelförmige Tröpfchen zum Erstarren gebracht wird. In Abhängigkeit von verschiedenen, dem Fachmann bekannten Parametern, z. B. der Dichte und Viskosität der wässrigen Phase, der Form, dem Durchmesser und der Grenzflächenspannung an der Abtropfvorrichtung, der Pumpgeschwindigkeit u.s.w., können Tröpfchen mit unterschiedlicher Größe erzeugt werden. Bevorzugt werden solche Ausgestaltungen, bei denen Tröpfchen mit einem Durchmesser

von 0,3 bis 5 mm geformt werden. Die Tröpfchengröße bestimmt maßgeblich die Teilchengröße der aus dem Verfahren hervorgehenden Pellets mit, wenn auch die beiden Größen nicht gleichzusetzen sind. In der Regel wird die modale Tröpfchengröße etwas größer als der modale Pelletdurchmesser sein.

Um eine sofortige Erstarrung zu bewirken, muß die Temperatur der Kühlflüssigkeit deutlich unter 0°C liegen und darf im Sinne der Erfindung höchstens -5°C betragen. Bevorzugt ist die Ausführung der Erfindung mit einer Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von weniger als -15°C. Besonders bevorzugt sind Kühlflüssigkeiten, bei denen es sich um tiefkalte, inerte, verflüssigte Gase oder Gasmischungen handelt, z. B. um flüssige Luft oder flüssigen Stickstoff. Bei einer solchen Ausführungsform ist es am ehesten sichergestellt, daß eine unmittelbare Erstarrung der wäßrigen Lösung oder Dispersion beim Eintritt in die Kühlflüssigkeit geschieht. Derartige Kühlmittel lassen sich auch besonders gut und praktisch vollständig aus dem Produkt entfernen.

In einem weiteren Verfahrensschritt werden die erstarrten Tröpfchen, die nunmehr Pellets darstellen, isoliert. Dies kann je nach der Konfiguration der verwendeten Tropf- und Kühlapparatur auf unterschiedliche Weise geschehen. Eine einfache Möglichkeit ist, die pellethaltige Kühlflüssigkeit durch ein Sieb zu geben. Dabei kann gleichzeitig eine Klassierung der Pellets vorgenommen werden. Erfindungsgemäße Pellets, die aus dem beschriebenen Verfahren hervorgehen, weisen eine Teilchengröße von etwa 0,3 bis 5 mm auf. Bevorzugt sind Pelletdurchmesser von 0,8 bis 3 mm.

In einem weiteren Verfahrensschritt werden die derart isolierten Pellets getrocknet. Wegen des hohen Wassergehaltes sollte bei der Isolierung und Trocknung unter normalen Druckverhältnissen eine Temperatur von etwa 0°C nicht

überschritten werden. Empfohlen wird und erfindungsgemäß bevorzugt ist dagegen die Gefriertrocknung unter vermindertem Druck, bei der das Wasser auch bei etwas höheren Temperaturen durch Sublimation aus den Pellets entfernt und eine hochporöse Pelletstruktur erhalten werden kann. Diesbezügliche Apparaturen und Verfahrensparameter sind dem Fachmann bekannt.

Die Erfindung betrifft neben dem offenbarten Herstellverfahren auch die Pellets, welche aus dem Verfahren hervorgehen. Entsprechend obigen Ausführungen sind diese sphärisch, porös, schnellzerfallend, und haben vorzugsweise eine Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser, besonders bevorzugterweise 0,8 bis 3 mm. Ihre Zusammensetzung ist ferner so gewählt, daß sie in einer bevorzugten Ausführungsform eine Oberflächenladung aufweisen, die sich als Zetapotential von +0,5 bis +50 mV ausdrücken läßt. Diese Oberflächenladung beruht darauf, daß die Pellets im wesentlichen auf dem Trägerstoff Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat basieren.

Zur besseren Handhabbarkeit und Applizierbarkeit der Pellets können diese dosisweise in Hartgelatine kapseln oder vergleichbare Hartkapseln aus Stärke oder anderen Polymeren abgefüllt vorliegen. Während Hartgelatine kapseln für die Verabreichung von Pellets üblich sind, kann es aufgrund der o. g. BSE-Problematik, von der die Pellets selbst nicht betroffen sind, angebracht sein, ein anderes Kapselmateriale wie z. B. Stärke zu wählen.

Alternativ zur Verabreichung als Hartkapsel ist auch eine Anwendung als Instantzubereitung möglich. In diesem Fall können die Pellets, in einem Mehrdosenbehälter oder auch dosisweise in Sachets verpackt vorliegend, in Wasser oder eine andere Flüssigkeit eingebracht werden, worin sie zerfallen und eine trinkfertige Zubereitung bilden. Für einen

solchen Anwendungszweck, all rdings auch für die Abfüllung in Hartkapseln, kann es notwendig sein, die erfindungsgemäßen Pellets mit weiteren Hilfsstoffen zu mischen, durch welche z. B. ihre Fließfähigkeit, Adhäsionsneigung, Stabilität u.s.w. beeinflußt wird. In diesem Sinne schließt die erfindungsgemäße Verwendung der Pellets jede Art der Weiterverarbeitung zu einem Arzneimittel oder Diagnostikum ein.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat nach einem Tropfverfahren, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) eine wäßrige Lösung oder Dispersion herstellt, worin
 - Chitosan oder das basische Chitosanderivat,
 - ein oder mehrere Wirkstoffe,
 - eine Säure,
 - ggf. weitere Hilfsstoffeüberwiegend gelöst vorliegen,
 - b) die wäßrige Lösung oder Dispersion in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt,
 - c) die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und
 - d) trocknet.
2. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der isolierten Pellets durch ein Gefriertrocknungsverfahren geschieht.
3. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kühlflüssigkeit eine Temperatur von weniger als -15°C aufweist.

4. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kühlflüssigkeit um ein verflüssigtes Gas oder eine verflüssigte Gasmischung handelt.
5. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Kühlflüssigkeit um flüssige Luft oder flüssigen Stickstoff handelt.
6. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Tröpfchengröße 0,3 bis 5 mm im Durchmesser beträgt.
7. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat eine Molmasse von mehr als 40.000 besitzt.
8. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat eine Molmasse von mehr als 75.000 besitzt.
9. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat einen Acetylierungsgrad von 10 bis 50% aufweist.

10. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Chitosan oder Chitosanderivat einen Acetylierungsgrad von 20 bis 45% aufweist.
11. Verfahren zur Herstellung von porösen, schnellzerfallenden, wirkstoffhaltigen Pellets nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem basischen Chitosanderivat um ein acyliertes Chitosan handelt.
12. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat, dadurch gekennzeichnet, daß die Pellets durch ein Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche hergestellt wurden.
13. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Zetapotential von +0,5 bis +50 mV aufweisen.
14. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,3 bis 5 mm im Durchmesser aufweisen.
15. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine mittlere Teilchengröße von 0,8 bis 3 mm im Durchmesser aufweisen.
16. Poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Applikation in einer Hartkapsel vorliegen.

17. Poröse, schn 11zerfallend , wirkstoffhaltige Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie vor der Einnahm in eine Flüssigkeit gegeben werden, in welcher sie zerfallen.
18. Verwendung von Pellets nach den Ansprüchen 12 bis 17 zur Herstellung eines Arzneimittels oder Diagnostikums.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Erfindung betrifft poröse, schnellzerfallende, wirkstoffhaltigen Pellets auf der Basis von Chitosan oder einem basischen Chitosanderivat hergestellt nach einem Tropfverfahren, bei welchem eine wäßrige Lösung oder Dispersion von Chitosan oder eines basischen Chitosanderivats, einem oder mehrerer Wirkstoffe, ggf. weitere Hilfsstoffe und einer Säure in eine Kühlflüssigkeit mit einer Temperatur von höchstens -5°C eintropft und dadurch tröpfchenweise zum Erstarren bringt, die erstarrten Tröpfchen bzw. Pellets isoliert und trocknet. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Pellets bei der Herstellung eines Arzneimittels oder Diagnostikums.